

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : A61K 31/58, 31/585	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 97/10827 (43) Date de publication internationale: 27 mars 1997 (27.03.97)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR96/01459 (22) Date de dépôt international: 19 septembre 1996 (19.09.96) (30) Données relatives à la priorité: 95/11086 21 septembre 1995 (21.09.95) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): ROUSSEL UCLAF [FR/FR]; 102, route de Noisy, F-93230 Romainville (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): PETIT, Francis [FR/FR]; 111, rue Jules-Ferry, F-92700 Colombes (FR). PHILIBERT, Daniel [FR/FR]; 16, rue Chevalier, F-94210 La-Varenne-Saint-Hilaire (FR). GOEDERS, Nick [US/US]; 436 Gladstone Boulevard, Shreveport, LA 71104-4414 (US). (74) Mandataire: VIEILLEFOSSE, Jean-Claude; Roussel Uclaf, 111, route de Noisy, F-93235 Romainville Cédex (FR).	(81) Etats désignés: JP, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale. Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.</i>	

(54) Title: USE OF ANTIMINERALOCORTICOID COMPOUNDS AGAINST DRUG WITHDRAWAL SYNDROME

(54) Titre: UTILISATION DES COMPOSES ANTIMINERALOCORTICOIDES CONTRE LE SYNDROME DE SEVRAGE DES NARCOTIQUES

(57) Abstract

Compounds having antimineralocorticoid activity suitable for preparing drugs for treating or preventing conditions related to drug dependence or to the spontaneous or induced withdrawal syndrome caused by narcotics or mixtures thereof, and compositions containing same, are disclosed.

(57) Abrégé

L'invention a pour objet l'application des composés ayant une activité antiminéralocorticoïde pour la préparation de médicaments destinés à la prévention ou au traitement des manifestations liées à la dépendance ou au syndrome de sevrage spontané ou précipité, provoqué par les narcotiques ou mélanges de narcotiques et les compositions les renfermant.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Arménie	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
AT	Autriche	GE	Géorgie	MX	Mexique
AU	Australie	GN	Guinée	NE	Niger
BB	Barbade	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	HU	Hongrie	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	IT	Italie	PL	Pologne
BJ	Bénin	JP	Japon	PT	Portugal
BR	Brsil	KE	Kenya	RO	Roumanie
BY	Bélarus	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CA	Canada	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SG	Singapour
CH	Suisse	LI	Liechtenstein	SJ	Slovenie
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	Slovaquie
CM	Cameroon	LR	Libéria	SN	Sénégal
CN	Chine	LT	Lituanie	SZ	Swaziland
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	LV	Lettonie	TG	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DK	Danemark	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
EE	Estonie	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	UG	Ouganda
FI	Finlande	MN	Mongolie	US	Etats-Unis d'Amérique
FR	France	MR	Mauritanie	UZ	Ouzbékistan
GA	Gabon			VN	Viet Nam

UTILISATION DES COMPOSES ANTIMINERALOCORTICOIDES CONTRE LE SYNDROME DE SEVRAGE DES NARCOTIQUES

Application des composés ayant une activité antiminéralocorticoïde pour la préparation de médicaments destinés à la prévention ou au traitement des manifestations liées à la dépendance ou au syndrome de sevrage spontané ou précipité, provoqué par les narcotiques et les compositions les renfermant.

10 Les produits possédant une activité antiminéralocorticoïde sont connus comme pouvant être utilisés comme médicaments. Ils sont, en particulier, antagonistes de l'aldostérone et ils augmentent la diurèse hydrosodée avec conservation du potassium organique ; ils présentent, en outre, pour
15 certains, l'avantage d'être dénués d'effets hormonaux secondaires, en particulier d'effets anti-androgène et anti-estrogène. Ils peuvent donc être utilisés pour lutter, notamment, contre l'hypertension artérielle et les insuffisances cardiaques.

20 Il y a deux types majeurs de récepteurs du glucocorticoïde au niveau du système nerveux central, le récepteur de type I et le récepteur de type II (R. Ahima et col. J. Comp. Neurol. 313 (1991) 522-528 ; Neuroscience 39 (1990) 579-604).

Le récepteur de type I, au niveau du cerveau, est identique au récepteur minéralocorticoïde classique trouvé au
25 niveau du rein, et il présente une haute affinité et une faible capacité de liaison pour les glucocorticoïdes endogènes. En d'autres termes, un antiminéralocorticoïde se comporte au niveau du système nerveux central comme un anti-
30 glucocorticoïde de type I.

La demanderesse a mis en évidence l'application nouvelle et inattendue de ces produits, énoncée plus haut.

Il a été précédemment montré que les glucocorticoïdes (type dexaméthasone) antagonisent l'activité analgésique de
35 la morphine alors qu'un antagoniste des glucocorticoïdes, type 17β -hydroxy 11β -(4-diméthylaminophényl) 17α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-diène-3-one, ou une surrénalectomie, potentialise cette activité (Capasso et al. Life Science 51 139

(1992), Ratka et al. Neuroendocrinology 49 439 (1988) Pieretti et al. Gen. Pharmacol. 22 929 (1991)).

Cependant, à la connaissance de la demanderesse, personne n'a mis en évidence l'activité d'un antiminéralo-
5 corticoïde vis-à-vis des effets indésirables des opiacés et en particulier de l'induction d'un état de dépendance physique ou psychique et du syndrome de sevrage qui est associé à cet état. Ces phénomènes de dépendance et de sevrage impliquent des mécanismes centraux complexes, multiples et différents
10 rents de ceux qui sont observés dans l'activité analgésique des opiacés.

D'autre part, des données récentes ont été rapportées sur le rôle important que pouvaient jouer les glucocorticoïdes endogènes dans les manifestations du sevrage narcotique,
15 de même que dans les phénomènes de dépendance induits par les opiacés ou la cocaïne. Ainsi, un hypercortisolisme a été observé chez l'homme au cours d'essais cliniques, lors d'un sevrage spontané ou précipité par la naloxone consécutif à la prise d'héroïne ou de morphine (Cami et al. Br. J. Addict 87
20 1145 (1992), Higgins et al. Drug Alcohol Depend. 30 13 (1992). D'autres éléments rapportés chez l'animal montrent, une activation de l'axe hypothalamo-surrénalien par la cocaïne (Borowsky and Kuhn, J. Pharmacol. Exp. Ther. (1991) 256, 204) administrée en traitement aigu ou répété avec une
25 augmentation des taux plasmatiques de corticostérone et d'ACTH (Moldow and Fischman, Peptides 8 819 (1987), Yang et al. Pharmacol. Biochem Behav. 41 643 (1992), Saphier et al. Neuroendocrinology 57 54 (1993)) consécutive à une médiation d'origine monoaminergique (dopamine par exemple). Par exemple
30 l'implication du système dopaminergique semble confirmée par le fait que l'halopéridol et le métoclopramide (antagonistes dopaminergiques) s'opposent respectivement à l'élévation des taux de corticostérone induite par la cocaïne et au phénomène de sevrage morphinique (Ramaswamy and Bapna, Life Science 40
35 807 (1987)).

Ces données semblent montrer que les glucocorticoïdes endogènes pourraient intervenir dans les phénomènes de sevrage et de dépendance, au même titre que des mécanismes

dopaminergiques mais à une étape plus en amont que ces derniers.

Ces différents éléments ont justifié l'étude d'antagonistes des minéralocorticoïdes en particulier vis-à-vis des 5 phénomènes de dépendance psychique et physique ou du syndrome de sevrage morphinique précipité par la naloxone chez l'animal puisqu'aucune donnée n'est actuellement disponible sur l'activité de cette classe thérapeutique dans cet axe.

En effet, si une élévation des taux de glucocorticoïdes 10 endogènes a été rapportée dans les phénomènes de sevrage opiacé, il n'a pas été démontré que cette augmentation pouvait avoir un retentissement physiopathologique et qu'en particulier le blocage de ces glucocorticoïdes endogènes au niveau de leurs récepteurs par un antiminéralocorticoïde 15 vait se traduire par un effet bénéfique sur les phénomènes de dépendance psychique et physique et sur les manifestations du syndrome de sevrage.

C'est ainsi que la demanderesse a mis en évidence une application nouvelle et inattendue des antiminéralocorti- 20 coïdes.

La présente invention a donc pour objet l'application des composés ayant une activité antiminéralocorticoïde pour la préparation de médicaments destinés à la prévention ou au traitement des manifestations liées à la dépendance ou au 25 syndrome de sevrage spontané ou précipité provoqué par les narcotiques ou mélanges de narcotiques.

On entend par composés ayant une activité antiminéralocorticoïde,

soit les composés qui sont des antagonistes du récepteur 30 aldostérone, lesquels composés sont des inhibiteurs compétitifs de la liaison du stéroïde à son récepteur, empêchant donc l'hormone naturelle d'exercer son activité, soit les composés qui inhibent la biosynthèse de l'aldostérone, en inhibant en particulier la 18-hydroxylase. En effet, 35 l'étape d'oxydation en 18 constitue la dernière étape de la biosynthèse de l'aldostérone et une inhibition sélective de cette étape permet, en principe, d'éviter d'inhiber la biosynthèse d'autres hormones stéroïdes essentielles telles que

le cortisol ou l'androstanedione. Ces composés sont essentiellement représentés par les composés de la figure (I_j) décrits plus bas dans laquelle R_{4j} est un groupement alkényle ou alkynyle et R_{5j} est soit un radical hydroxyle, soit un atome d'hydrogène.

On entend par narcotiques, toutes drogues entraînant un phénomène de dépendance physique et psychique et dont l'arrêt spontané ou précipité entraîne un syndrome de sevrage. On peut citer :

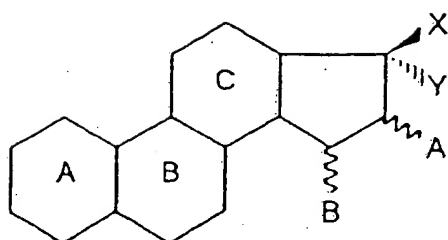
- 10 1) les morphinomimétiques naturels tels que :
 - a) les alcaloïdes de l'opium, par exemple la morphine,
 - b) les alcaloïdes dérivés de la morphine, par exemple l'héroïne ou la codéine,
 - 2) les morphinomimétiques de synthèse tels que :
 - 15 a) les dérivés de la pipéridine, par exemple la péthidine ou b) la méthadone et ses dérivés, par exemple le dextromoramide,
 - 3) la cocaïne,
- ainsi que toutes les associations renfermant deux ou plusieurs de ces produits narcotiques.

La présente invention a plus spécialement pour objet l'application des composés ayant une activité antiminéralocorticoïde pour la préparation de médicaments destinés à la prévention ou au traitement des manifestations liées à la dépendance ou au syndrome de sevrage spontané ou précipité provoqué par les narcotiques morphinomimétiques choisis parmi l'héroïne, la morphine et la méthadone.

La présente invention a plus spécialement pour objet l'application des composés ayant une activité antiminéralocorticoïde pour la préparation de médicaments destinés à la prévention ou au traitement des manifestations liées à la dépendance ou au syndrome de sevrage spontané ou précipité provoqué par la cocaïne.

La présente invention a plus particulièrement pour objet l'application telle que définie précédemment, caractérisée en ce que les composés ayant une activité antiminéralocorticoïde répondent à la formule générale (I) :

5

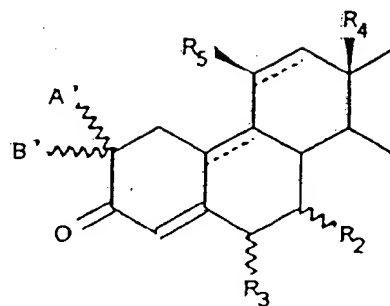
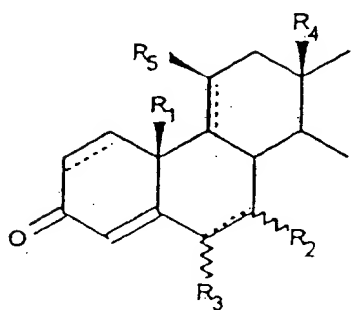


(I)

dans laquelle les cycles A, B et C ont l'une des structures suivantes :

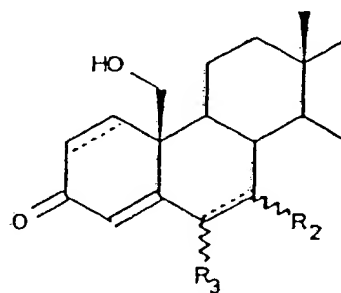
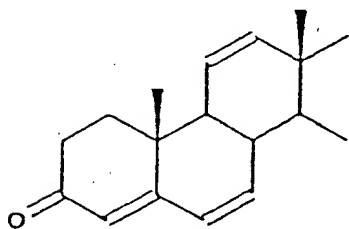
10

15



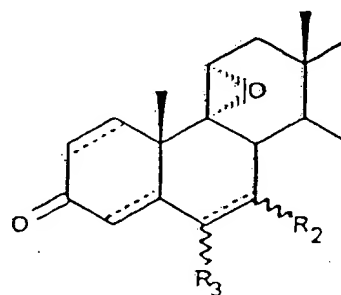
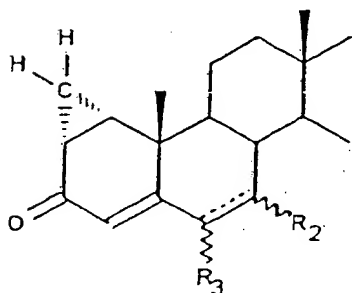
20

25



30

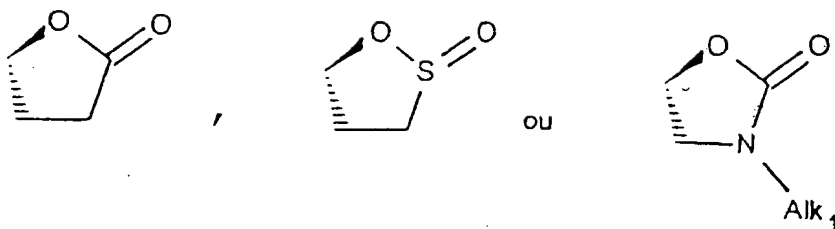
35



et dans laquelle :

soit X et Y représentent les groupements :

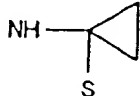
5



Alk₁ représentant un groupement alkyle renfermant au plus 8 atomes de carbone,

10 soit X représente un radical hydroxyle, acétyloxy, propionyl-oxy, méthoxy ou éthoxy et Y représente un radical CH₂CH₂CO₂M, CH₂CH₂SO₂M ou CH₂CH₂CH₂OH, M étant un atome d'hydrogène, un atome de métal alcalin ou un radical ammonium,

soit X représente un radical COCH₂Z, dans lequel Z représente un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle ou un radical acyloxy renfermant de 1 à 18 atomes de carbone, et Y représente un atome d'hydrogène,

soit X représente un radical , S étant un radical

alkyle renfermant au plus 8 atomes de carbone, ou un atome
20 d'hydrogène et Y représente un atome d'hydrogène, A et B sont des atomes d'hydrogène ou forment ensemble un pont méthylénique en position 15α,16α ou 15β,16β, A' et B' sont des atomes d'hydrogène, des radicaux alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, ou forment avec le carbone qui les portent un
25 radical cyclopropyle, R₁ représente un radical méthyle ou un

groupement $\text{C} \equiv \text{C} - \text{W}$, dans lequel W représente

soit un atome d'hydrogène,

soit un radical alkyle renfermant au plus 8 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical hydroxyle, carboxy

30 libre, estérifié ou salifié, amino, tritylamino, chloroacétylamino, trifluoroacétylamino, halogène, monoalkylamino, dialkylamino, chaque radical alkyle renfermant au plus 8

- atomes de carbone,
soit un radical aryle ou aralkyle renfermant au plus 14
atomes de carbone, éventuellement substitué par un radical
hydroxyle, carboxy libre estérifié ou salifié, amino, mono-
5 alkylamino, dialkylamino, alkyle, alkoxy ou alkylthio, chaque
radical alkyle renfermant au plus 8 atomes de carbone,
soit un atome d'halogène,
soit un radical trialkylsilyle, chaque radical alkyle renfer-
mant au plus 8 atomes de carbone,
- 10 R_2 et R_3 sont tels que
soit R_2 et R_3 forment ensemble un pont méthylénique en posi-
tion $6\alpha, 7\alpha$ ou $6\beta, 7\beta$,
soit R_2 et R_3 sont des atomes d'hydrogène,
soit R_3 est un atome d'hydrogène et R_2 représente un groupe-
15 ment SCOCH_3 , CO_2Alk , Alk étant un radical alkyle renfermant
au plus 8 atomes de carbone, alkyle, alkényle ou alkynyle
renfermant au plus 8 atomes de carbone et éven-
tuellement substitués par un radical hydroxyle, carboxy
libre, estérifié ou salifié, halogène, amino, monoalkylamino,
20 dialkylamino, chaque radical alkyle renfermant au plus 8
atomes de carbone, R_4 représente un radical alkyle, alkényle
ou alkynyle renfermant au plus 8 atomes de carbone,
 R_5 représente soit un radical allényle, soit un radical
hydroxyle, soit un atome d'hydrogène, les traits en poin-
25 tillés représentent une seconde liaison éventuelle, les
traits ondulés indiquent que les substituants sont en posi-
tion α ou β , ainsi que les sels des produits de formule (I)
avec les acides et les bases pharmaceutiquement acceptables.

Par groupement alkyle renfermant au plus 8 atomes de
30 carbone, on entend les radicaux alkyles linéaires ou ramifiés
tels que méthyle, éthyle, n-propyle, iso-propyle, butyle,
isobutyle, sec-butyle, tert-butyle, pentyle, isopentyle, sec-
pentyle, tert-pentyle, néopentyle, hexyle, isohexyle, sec-
hexyle, tert-hexyle, heptyle ou octyle.

- 35 On préfère les radicaux alkyle ayant au plus 4 atomes de
carbone et notamment les radicaux méthyle, éthyle, propyle et
isopropyle.

Lorsque R_4 est un groupement alkyle, il s'agit tout

particulièrement du radical méthyle.

L'atome de métal alcalin que peut représenter M est de préférence le sodium, le potassium ou le lithium.

Par radical acyloxy, on entend notamment les radicaux
5 formyloxy, acétoxy, propionyloxy, butyryloxy ou benzoxyloxy.

Comme valeurs préférées de W, on peut citer l'atome d'hydrogène et les radicaux alkyles renfermant de 1 à 8 atomes de carbone éventuellement substitués par les radicaux tels que décrits précédemment, et tout particulièrement le
10 radical méthyle.

Comme valeur préférée de R_1 , on peut citer le groupement $C\equiv C-H$ et $C\equiv C-Me$.

Le terme carboxy éventuellement estérifié désigne les radicaux alkyloxy-carbonyle renfermant au plus 9 atomes de
15 carbone, tels que par exemple les radicaux méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle, propoxycarbonyle, n-butyloxy-carbonyle, tert-butyloxy-carbonyle ou encore benzyloxy-carbonyle.

Les termes monoalkylamino et dialkylamino désignent le radical amino substitué par un ou deux radicaux alkyle tels
20 que définis ci-dessus. Il s'agit notamment des radicaux méthylamino et diméthylamino.

Par atome d'halogène, on entend tout particulièrement les atomes de chlore et de brome.

Les radicaux aryle et aralkyle que peuvent représenter W
25 sont de préférence un radical phényle, benzyle ou phénétyle.

Le terme alkoxy désigne des radicaux alkoxy renfermant de 1 à 8 atomes de carbone tel que par exemple méthoxy ou éthoxy.

Le terme alkylthio désigne des radicaux alkylthio ren-
30 fermant de 1 à 8 atomes de carbone tels que par exemple méthylthio ou éthylthio.

Le terme alkényle désigne un radical alkényle linéaire ou ramifié tel que par exemple les radicaux vinyle, allyle, 1-propényle, butényle, pentényle ou hexényle.

35 Parmi les radicaux alkényle, on préfère ceux à 4 atomes de carbone tels que les radicaux allyle, propényle ou butényle.

Le terme alkynyle désigne un radical alkynyle linéaire

ou ramifié, ayant au plus 12 atomes de carbone tel que les radicaux éthyne, propargyle, butynyle, pentynyle ou hexynyle.

Parmi les radicaux alkynyle, on préfère ceux à 4 atomes de carbone tels que le radical propargyle.

Lorsque R_4 est un groupement alkényle ou alkynyle, il s'agit tout particulièrement des radicaux $\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$ ou $\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$.

Lorsque R_3 est un atome d'hydrogène et lorsque le trait en pointillé ne représente pas une double liaison, R_2 se trouve de préférence en position α .

Lorsque les produits de formule (I) comportent une fonction carboxy, celle-ci peut être salifiée. Parmi les sels possibles, on peut citer par exemple les sels de sodium, de potassium, de lithium, de calcium, de magnésium ou d'ammonium. On peut citer, par les bases organiques, la méthylamine, la propylamine, la triméthylamine, la diéthylamine, la triéthylamine, la N,N-diméthyléthanolamine, le tri-(hydroxyméthyl) amino méthane, l'éthanolamine, la pyridine, la picoline, la dicyclohexylamine, la morpholine, la benzylamine, la procaine, la lysine, l'arginine, l'histidine, la N-méthylglucamine.

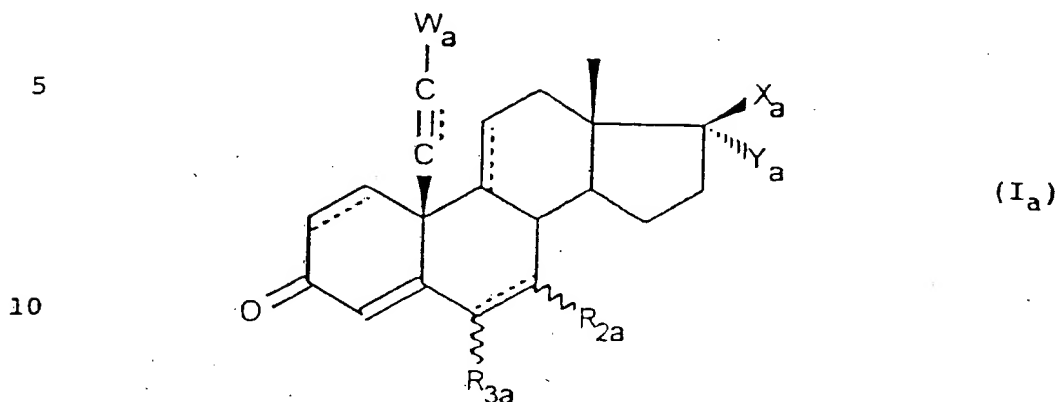
Lorsque les produits de formule (I) comportent une fonction salifiable par un acide et notamment une fonction amino, on obtient des sels d'addition avec les acides.

L'invention s'étend naturellement aux sels d'addition avec les acides des composés de formule (I), salifiables, comme par exemple les sels formés avec les acides chlorhydrique, bromhydrique, nitrique, sulfurique, phosphorique, acétique, formique, propionique, benzoïque, maléique, fumarique, succinique, tartrique, citrique, oxalique, glyoxylique, aspartique, alcane sulfoniques tels que les acides méthane ou éthane sulfoniques, arylsulfoniques, tels que les acides benzène ou paratoluène sulfoniques et arylcarboxyliques.

Les produits de formule (I) sont connus ou sont préparés selon les méthodes connues de l'homme du métier.

La présente invention a plus précisément pour objet l'application telle que définie précédemment, caractérisée en

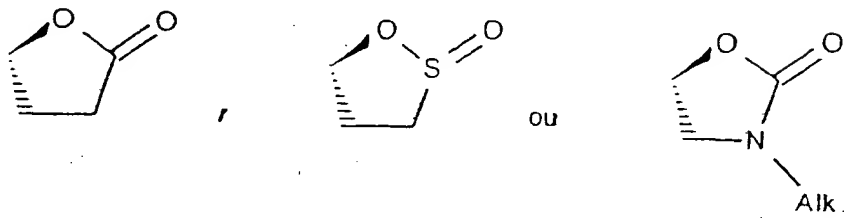
ce que les composés ayant une activité antiminéralocorticoïde répondent à la formule générale (I_a) :



dans laquelle :

soit X_a et Y_a représentent les groupements

15



Alk₁ étant tel que défini précédemment,

soit X_a représente un radical hydroxyle, acétyloxy, propionyloxy, méthoxy ou éthoxy et Y_a représente un radical

25 CH₂CH₂CO₂M, CH₂CH₂SO₂M ou CH₂CH₂CH₂OH, M étant tel que défini précédemment,

R_{2a}, R_{3a} et W_a ont respectivement les même valeurs que R₂, R₃ et W telles que définies précédemment et les traits pointillés ou ondulés gardent la même signification que précédemment.

30

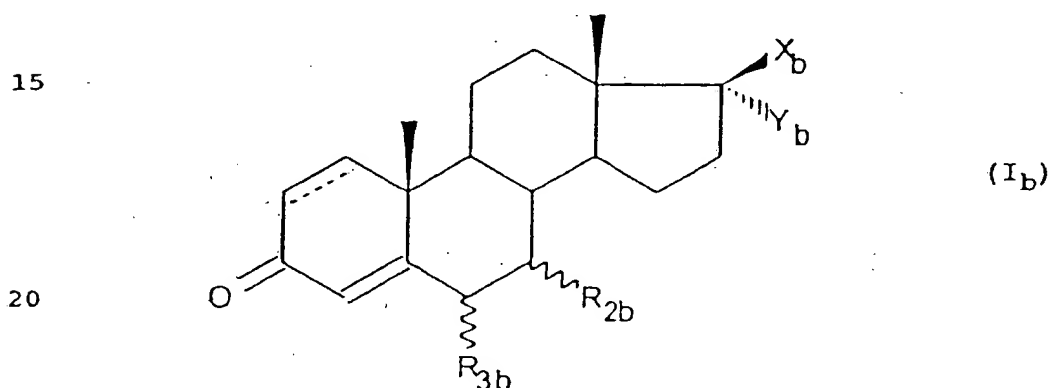
La présente invention a tout particulièrement pour objet l'application telle que définie précédemment des produits répondant à la formule générale (I_a) choisis dans la liste suivante :

- 35 - γ-lactone de l'acide 10β-éthynyle 17β-hydroxy 3-oxo-19-nor-17α-pregna-4,9(11)-diène-21-carboxylique,
 - γ-lactone de l'acide 17β-hydroxy 3-oxo-10β-(1-propynyle)-19-nor-17α-pregna-4,9(11)-diène-21-carboxylique,

- γ -lactone de l'acide 17 β -hydroxy-3-oxo-10 β -(1-propynyl)-19-nor-17 α -pregn-4-ène-21-carboxylique,
- γ -lactone de l'acide 10 β -éthynyle, 17 β -hydroxy 3-oxo-19-nor-17 α -pregn-4-ène-21-carboxylique.

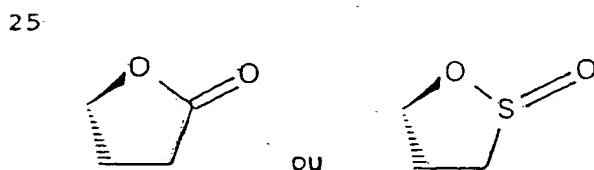
5 Les produits de formule générale (I_a) sont décrits et préparés dans les demandes de brevets EP 0176399-A1 et EP 0237397-A1 et par les méthodes connues par l'homme du métier.

La présente invention a plus précisément pour objet
10 l'application telle que définie précédemment, caractérisée en
ce que les composés ayant une activité antiminéralocorticoïde
répondent à la formule générale (I_b) :



dans laquelle :

soit X_h et Y_h représentent les groupements



30 soit X_b représente un radical hydroxyle et Y_b représente un radical $CH_2CH_2CO_2M$, M étant tel que défini précédemment, R_{2b} et R_{3b} sont tels que
ou bien R_{2b} représente un radical alkyle, alkényle ou alky-
nyle éventuellement substitués tels que définis précédemment
35 et R_{3b} est un atome d'hydrogène,
ou bien R_{2b} et R_{3b} forment ensemble un pont méthylénique en position 6 α , 7 α ou en position 6 β , 7 β .

Lorsque R_{2h} est un groupement alkyle, il s'agira tout

particulièrement du radical propyle en position α .

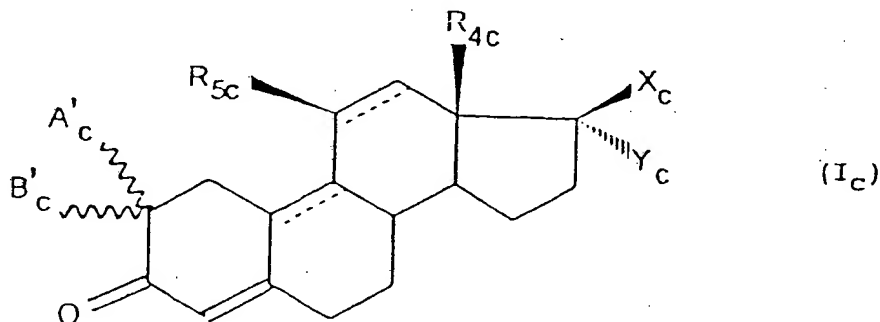
La présente invention a tout particulièrement pour objet l'application telle que définie précédemment, des produits répondant à la formule générale (I_b) choisis dans la liste

- 5 suivante :
- (17R)-6 β ,7 β -méthylène-2'-oxydospiro-(androst-4-ène-17,5'-(1',2')-oxathiolane)-3-one
 - (17R)-6 α ,7 α -méthylène-2'-oxydospiro-(androst-4-ène-17,5'-(1',2')-oxathiolane)-3-one
 - 10 - (17R)-7 α -méthyl-2'-oxydospiro-(androst-4-ène-17,5'-(1',2')-oxathiolane)-3-one
 - (17R)-7 α -n-propyl-2'-oxydospiro-(androst-4-ène-17,5'-(1',2')-oxathiolane)-3-one
 - γ -lactone de l'acide 17 β -hydroxy-3-oxo-7 α -propyl-17 α -
 - 15 pregna-1,4-diène-21-carboxylique,
 - 17 β -hydroxy-3-oxo-7 α -propyl-17 α -pregna-1,4-diène-21-carboxylate de potassium,
 - γ -lactone de l'acide 17 β -hydroxy-3-oxo-7 α -propyl-(17 α)-pregn-4-ène-21-carboxylique,
 - 20 - 17 β -hydroxy-3-oxo-7 α -propyl-(17 α)-pregn-4-ène-21-carboxylate de potassium.

Les produits de formule (I_b) sont préparés dans les demandes de brevets EP 0018245A, EP 0055170A, FR 2344286, FR 2421913, FR 2465749, et par les méthodes connues par

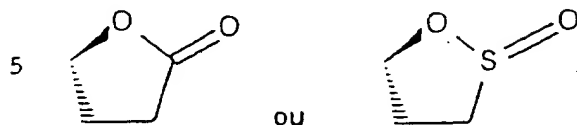
25 l'homme du métier.

La présente invention a plus précisément pour objet l'application telle que définie précédemment, caractérisée en ce que les composés ayant une activité antiminéralocorticoïde, répondant à la formule générale (I_c) :



dans laquelle

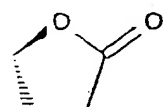
soit X_C et Y_C représentent un groupement



soit X_C représente un radical hydroxyle et Y_C représente un groupement $CH_2CH_2CO_2M$ ou $CH_2CH_2SO_2M$, M étant tel que défini
10 précédemment,

soit X_C représente un radical $COCH_2Z$ dans lequel Z est tel que défini précédemment et Y_C est un atome d'hydrogène, A'_C et B'_C ont respectivement les mêmes valeurs que A' et B' telles que définies précédemment,

15 R_{4C} est un radical méthyle ou éthyle, R_{5C} est soit un atome d'hydrogène, soit un radical allényle, étant entendu que lorsque R_{5C} est un radical allényle, A'_C et B'_C sont des atomes d'hydrogène, R_{4C} est un radical méthyle, X_C et Y_C for-

ment ensemble un groupement , les traits en poin-

20 tillés en position 9-10 forment une seconde liaison, et ceux en position 11-12 ne forment pas une seconde liaison.

La présente invention a tout particulièrement pour objet l'application telle que définie précédemment des produits répondant à la formule générale (I_C) choisis dans la liste

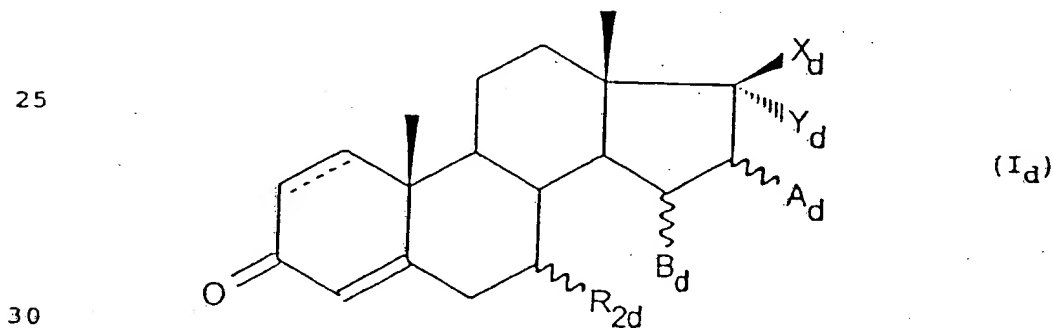
25 suivante :

- 2,2-diméthyl 19-nor pregn-4-ène-3,20-dione,
- 21-acétoxy 2,2-diméthyl 19-nor-pregn-4-ène 3,20-dione,
- 2,2-diméthyl 21-hydroxy 19-nor-pregn-4-ène 3,20-dione,
- 2,2-diméthyl 19-nor-pregna-4,9-diène 3,20-dione,
- 30 - 21-acétoxy 2,2-diméthyl 19-nor-pregna-4,9-diène 3,20-dione,
- 2,2-diméthyl 21-hydroxy 19-nor-pregna-4,9-diène 3,20-dione,
- 2,2-diméthyl 19-nor-pregna-4,9,11-triène 3,20-dione,
- 21-acétoxy 2,2-diméthyl 19-nor-pregna-4,9,11-triène 3,20-dione,

- 2,2-diméthyl 21-hydroxy 19-nor-pregna-4,9,11-triène 3,20-dione,
- (17R) 2'-oxydospiro-(estra-4,9-diène-17,5'-(1',2')-oxathiolane) 3-one,
- 5 - (17R) 2'-oxydospiro-(estra-4,9,11-triène-17,5'-(1',2')-oxathiolane) 3-one,
- (17R) 11 β -hydroxy 2'-oxydospiro-(estra-4,9-diène-17,5'-(1',2')-oxathiolane) 3-one,
- 2,2-diméthyl-13-éthyl-21-hydroxy-18,19-dinor-pregn-4-ène 10 3,20-dione,
- γ -lactone de l'acide 11 β -allényl-17 β -hydroxy-3-oxo-19-nor-17 α -pregna-4,9-diène-21-carboxylique.

Les produits de formule générale (I_c) sont décrits et préparés dans les demandes de brevets FR 2364655, FR 2374037, 15 EP 0012641, dans la publication suivante : G. AUZOU et al. J. Med. Chem. (1993) 36 2404-2407, et par les méthodes connues par l'homme du métier.

La présente invention a plus précisément pour objet l'application telle que définie précédemment caractérisé en 20 ce que les composés ayant une activité antiminéralocorticoïde répondent à la formule générale (I_d) :



dans laquelle :

soit X_d et Y_d représentent le groupement



soit X_d représente un radical hydroxyle et Y_d représente un

radical $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{M}$, M étant tel que défini précédemment, A_d et B_d ont respectivement les mêmes valeurs que A et B telles que définies précédemment, R_{2d} représente soit un radical thioacétyle, soit un radical CO_2Alk , Alk étant un radical alkyle renfermant au plus 8 atomes de carbone. Il s'agit de préférence de méthyle, éthyle et isopropyle, et les traits pointillés ou ondulés gardent la même signification que précédemment.

La présente invention a tout particulièrement pour objet l'application telle que définie précédemment des produits répondant à la formule générale (I_d) choisis dans la liste suivante :

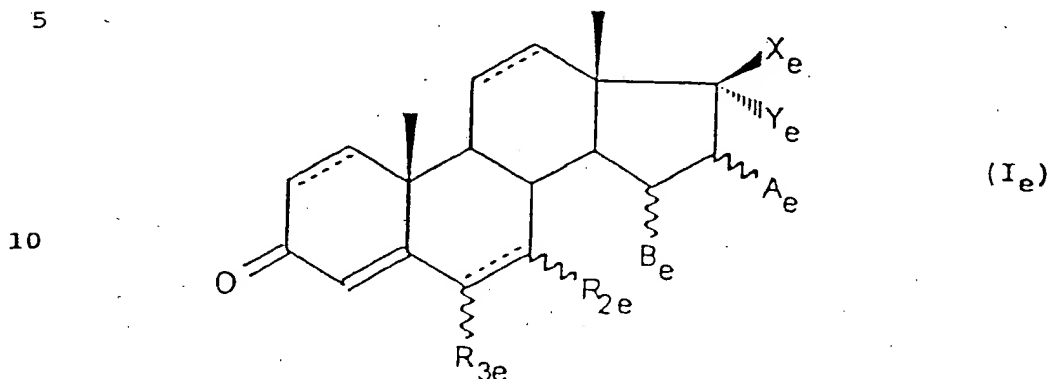
- γ -lactone de l'acide 7 α -acétylthio-17 β -hydroxy-15 β ,16 β -méthylène-3-oxo-17 α -pregna-1,4-diène-21-carboxylique (Mespi-
15 rénone),
- γ -lactone de l'acide 17 β -hydroxy-7 α -méthoxycarbonyle-15 β ,16 β -méthylène-3-oxo-17 α -pregn-4-ène-21-carboxylique (ZK91587),
- γ -lactone de l'acide 7 α -acétylthio-17 β -hydroxy-3-oxo-17 α -
20 pregn-4-ène-21-carboxylique (Spironolactone),
- γ -lactone de l'acide 17 β -hydroxy-7 α -méthoxycarbonyle-3-oxo-17 α -pregn-4-ène-21-carboxylique (Mexrénone),
- sel de potassium de l'acide 17 β -hydroxy-7 α -méthoxycarbonyle-3-oxo-pregn-4-ène-21-carboxylique.

25 Les produits de formule (I_d) sont commerciaux ou sont préparés ou décrits dans les demandes de brevets ou publications suivantes :

- Mespirénone : Drug of the Future Vol. 12 n° 1 (1987) 27,
- Mexrénone : G.B. Cutler et al. J. Pharmacol. and Exp. Ther.
30 (1979) 209 144,
- ZK 91587 : H.J. Grill et al. J. Ster. Biochem, 23 (Suppl.) Abst. 19 (1985),
- Spironolactone : J.A. Cella et C.M. Kawaga J. Am. Chem. Soc. (1957) 79 4808,
- 35 - Mexrenoate de K. : L.M. Hoffmann et al. The Journal of Pharmacol. and Exp. Ther. (1977) 102 (3) 762,
ou selon les méthodes connues par l'homme du métier.

La présente invention a plus précisément pour objet

l'application telle que définie précédemment, caractérisée en ce que les composés ayant une activité antiminéralocorticoïde répondent à la formule générale (I_e) :



dans laquelle :

15 soit X_e et Y_e représentent le groupement



soit X_e représente un radical hydroxyle et Y_e représente un radical CH₂CH₂CO₂M, M étant tel que défini précédemment,

R_{2e} ou R_{3e} sont tels que :

ou bien R_{2e} et R_{3e} forment ensemble un pont méthylénique en position 6α,7α ou 6β,7β,

ou bien R_{2e} et R_{3e} sont des atomes d'hydrogène,

A_e et B_e ont respectivement les mêmes valeurs que A et B telles que définies précédemment, les traits pointillés ou ondulés gardant leur signification précédente.

25 La présente invention a tout particulièrement pour objet l'application telle que définie précédemment des produits répondant à la formule générale (I_e), choisis dans la liste suivante :

- γ-lactone de l'acide 17β-hydroxy-6β,7β,15β,16β-diméthylène-3-oxo-17α-pregna-1,4-diène-21-carboxylique (Spirorénone),
- γ-lactone de l'acide 17β-hydroxy-6β,7β,15β,16β-diméthylène-3-oxo-17α-pregna-4-ène-21-carboxylique (dihydrospirorénone),
- γ-lactone de l'acide 17β-hydroxy-3-oxo-17α-pregna-4,6,11-triène-21-carboxylique,

- γ -lactone de l'acide 17 β -hydroxy-3-oxo-17 α -pregna-4,6-diène-21-carboxylique (Canrénone),
- sel de potassium de l'acide 17 β -hydroxy-3-oxo-17 α -pregna-4,6-diène-21-carboxylique (Canrénoate de potassium),
- 5 - γ -lactone de l'acide 17 β -hydroxy-6 β ,7 β -méthylène-3-oxo-17 α -pregn-4-ène-21-carboxylique (Prorénone),
- sel de potassium de l'acide 17 β -hydroxy-6 β ,7 β -méthylène-3-oxo-17 α -pregn-4-èn-21-carboxylique (proténoate de potassium).

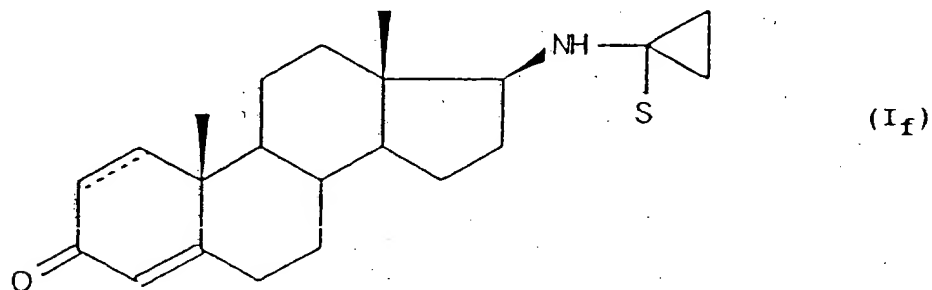
Les produits de formule (I_e) sont commerciaux ou sont
10 préparés ou décrits dans les demandes de brevet ou publications suivantes :

- Spirorénone : W. Losert et al. Arzneim-Forsch/Drug. Res. (1986) 36 1583,
- Dihydrospiorénone : DE 2652761-A,
- 15 - Canrénoate de K : L.E. Ramsay et al. Adrenal Steroid Antagonism. Ed. M.K. Agarwal Berlin, N.Y. 1984,
- Prorénone, Prorénoate de K. : J. Casals-Stenzel et al. Arch. Pharmacol. Suppl. 316 (1981) R49,
- γ -lactone de l'acide 17 β -hydroxy-3-oxo-17 α -pregna-4,6,11-
20 triène-21-carboxylique, Anu. Drug. Data Rep. (1985) 7 (2) 94.

La présente invention a tout particulièrement pour objet l'application telle que définie précédemment, caractérisée en ce que les composés ayant une activité antiminéralocorticoïde répondent à la formule générale (I_f) :

25

30

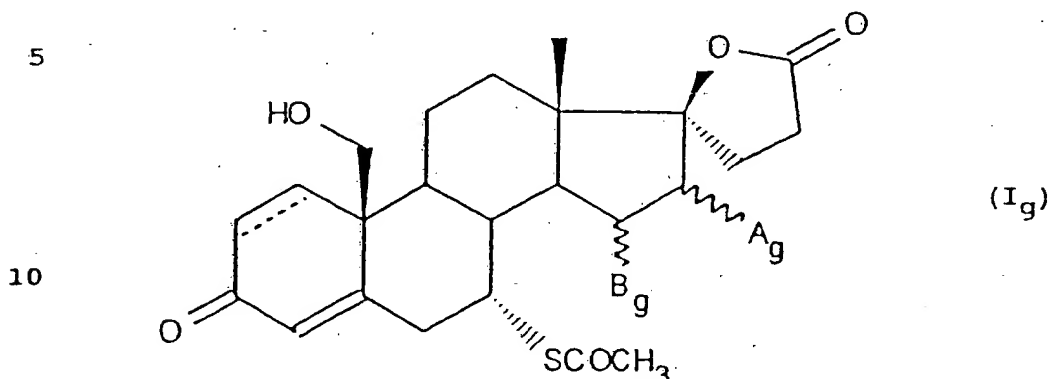


dans laquelle S représente un radical alkyle renfermant de 1
35 à 8 atomes de carbone, ou un atome d'hydrogène.

Les produits de formule générale (I_f) sont décrits dans la demande de brevet EP 402857-A.

La présente invention a plus particulièrement pour objet

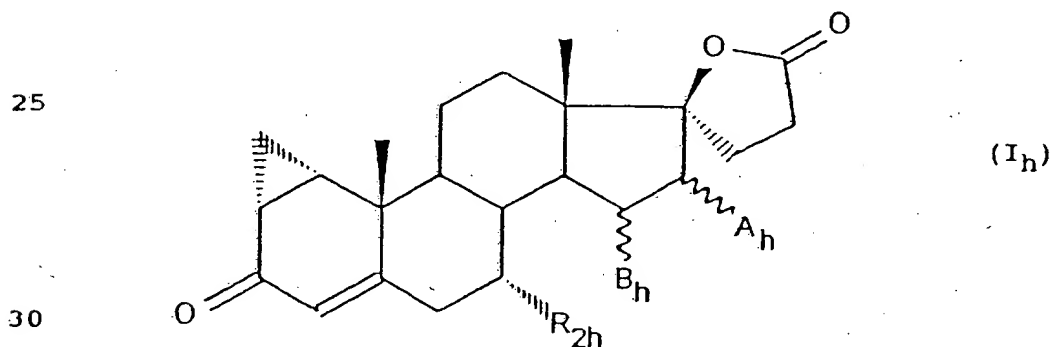
l'application telle que définie précédemment, caractérisée en ce que les composés ayant une activité antiminéralocorticoïde répondent à la formule générale (I_g) :



dans laquelle A_g et B_g ont respectivement les mêmes valeurs que A et B telles que définies précédemment, les traits pointillés ou ondulés gardant la même signification que précédemment.

Les produits de formule générale (I_g) sont décrits dans Anu. Drug. Data Rep. (1986) 8 (9) 824.

La présente invention a plus particulièrement pour objet l'application telle que définie précédemment, caractérisée en ce que les composés ayant une activité antiminéralocorticoïde répondant à la formule générale (I_h) :

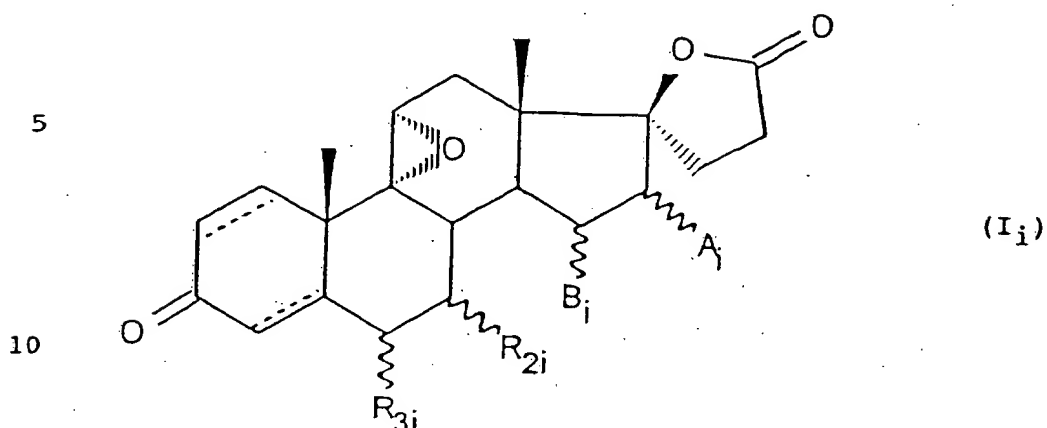


dans laquelle A_h, B_h et R_{2h} ont respectivement les mêmes valeurs que A, B et R₂ telles que définies précédemment.

Les produits de formule générale (I_h) sont décrits dans 35 Anu. Drug. Data Rep. (1985) 7(5) 295, (1986) 8(2) 152.

La présente invention a plus particulièrement pour objet l'application telle que définie précédemment, caractérisée en ce que les composés ayant une activité antiminéralocorticoïde

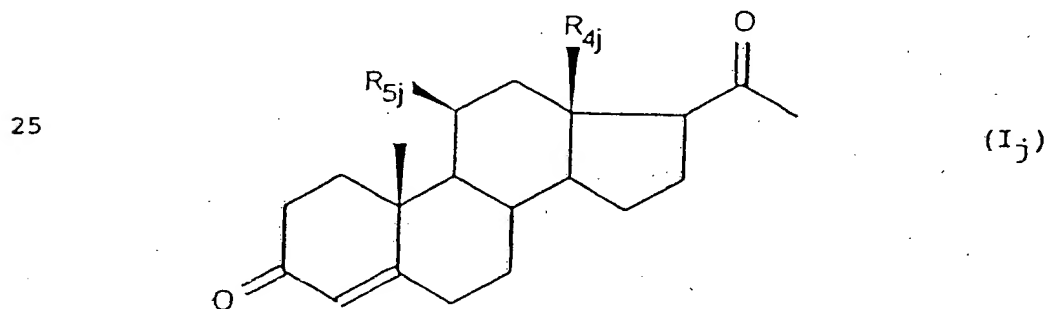
répondent à la formule générale (I_i) :



dans laquelle A_i, B_i, R_{2i} et R_{3i} ont respectivement les mêmes
15 valeurs que A, B, R₂ et R₃ telles que définies précédemment.

Les produits de formule générale (I_i) sont décrits dans
Anu. Drug. Data Rep. (1985) 7(5) 295, (1986) 8(9) 824.

La présente invention a plus précisément pour objet
l'application telle que définie précédemment, caractérisée en
20 ce que les composés ayant une activité antiminéralocorticoïde
répondent à la formule générale (I_j) :



dans laquelle R_{4j} est un groupement alkényle ou alkynyle
renfermant de 1 à 8 atomes de carbone et R_{5j} est un radical
hydroxyle ou un atome d'hydrogène.

La présente invention a tout particulièrement pour objet
35 l'application telle que définie précédemment, des produits
répondant à la formule générale (I_j) dans laquelle
soit R_{4j} est un radical CH₂-CH=CH₂, CH=CH₂, CH₂-C≡CH et R_{5j}
est un hydrogène,

soit R_{4j} est un radical $-CH_2-C\equiv CH$ et R_{5j} est un radical OH.

Les produits de formule (I_j) sont inhibiteurs de la biosynthèse de l'aldostérone. Ils sont décrits dans les publications suivantes :

- 5 - A. Viger et al., Tetrahedron (1988) 44 1127, J. Steroid Biochem. (1988) 30 469,
- B.W. Metcalf et al., Tet. Lett. (1985) 26 1137-1140.

L'invention s'étend aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un médicament tel
10 que défini ci-dessus, destinées à la prévention ou au traitement des manifestations liées à la dépendance ou au syndrome de sevrage spontané ou précipité, provoqué par les narcotiques ou mélanges de narcotiques.

Les composés de l'invention sont utilisés par voie
15 digestive, parentérale ou locale, par exemple par voie percutanée. Ils peuvent être prescrits sous forme de comprimés simples ou dragéifiés, de gélules, de granulés, de suppositoires, d'ovules, de préparation injectables, de pommades, de crèmes, de gels, de microsphères, d'implants, de patches,
20 lesquels sont préparés selon les méthodes usuelles.

Le ou les principes actifs peuvent y être incorporés à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de
25 cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

L'invention s'étend notamment aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un médicament tel que défini ci-dessus, répondant à l'une quelconque
30 des formules générales (I), (I_a), (I_b), (I_c), (I_d), (I_e), (I_f), (I_g), (I_h), (I_i) ou (I_j), telles que définies précédemment.

35 L'invention s'étend plus particulièrement aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un médicament tel que défini ci-dessus, choisis dans la liste suivante :

- γ -lactone de l'acide 10 β -éthynyle, 17 β -hydroxy 3-oxo-19-nor-17 α -pregna-4,9(11)-diène-21-carboxylique,
- 17 β -hydroxy-3-oxo-7 α -propyl-17 α -pregn-4-ène-21-carboxylate de potassium,
- 5 - γ -lactone de l'acide 11 β -allényle-17 β -hydroxy-3-oxo-19-nor-17 α -pregna-4,9(11)-diène-21-carboxylique,
- γ -lactone de l'acide 17 β -hydroxy-7 α -méthoxycarbonyle-15 β ,16 β -méthylène-3-oxo-17 α -pregn-4-ène-21-carboxylique,
- γ -lactone de l'acide 7 α -acétylthio-17 β -hydroxy-3-oxo-17 α -10 pregn-4-ène-21-carboxylique,
- γ -lactone de l'acide 17 β -hydroxy-7 α -méthoxycarbonyle-3-oxo-17 α -pregn-4-ène-21-carboxylique,
- γ -lactone de l'acide 17 β -hydroxy-3-oxo-17 α -pregna-4,6-diène-21-carboxylique,
- 15 - 13 β -(propèn-2-yl)-18-nor-pregn-4-ène-3,20-dione.

La posologie utile varie en fonction du type de sevrage ou de dépendance à prévenir ou à traiter et de la voie d'administration. Elle peut varier de 1 à 1000 mg par jour chez l'adulte par voie orale.

20

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

A) Evaluation du syndrome de sevrage précipité par la naloxone chez la souris.

25 1 - Matériel et méthode.

1.1 Animaux.

Les expériences ont été réalisées chez des souris mâles Swiss (Charles River, France) d'un poids corporel compris entre 20 et 25 g. Durant les essais, les animaux ont eu libre 30 accès à la nourriture et à l'eau de boisson. Le nombre d'animaux par groupe est de 10 à 13 souris.

1.2 Produits.

Les antiminéralocorticoïdes (AM) suivants :

- AM1 Spironolactone,
- 35 - AM2 17 β -hydroxy 3-oxo 7 α -propyl- (17 α)-pregn-4-ène-21-carboxylate de potassium.

ont été mis en suspension dans de la méthyl cellulose à 0,5 % et administrés par voie orale (p.o). La morphine a été mise

en solution dans du sérum physiologique et administrée par voie sous-cutanée (s.c). Enfin, le chlorhydrate de naloxone a été solubilisé dans de l'eau distillée et injecté par voie intra-péritonéale.

- 5 Tous les produits ont été administrés à l'animal sous un volume de 25 ml/kg.

1.3 Modalités de traitement et doses administrées.

1.3.1 Traitement par la morphine : induction de l'état de dépendance morphinique.

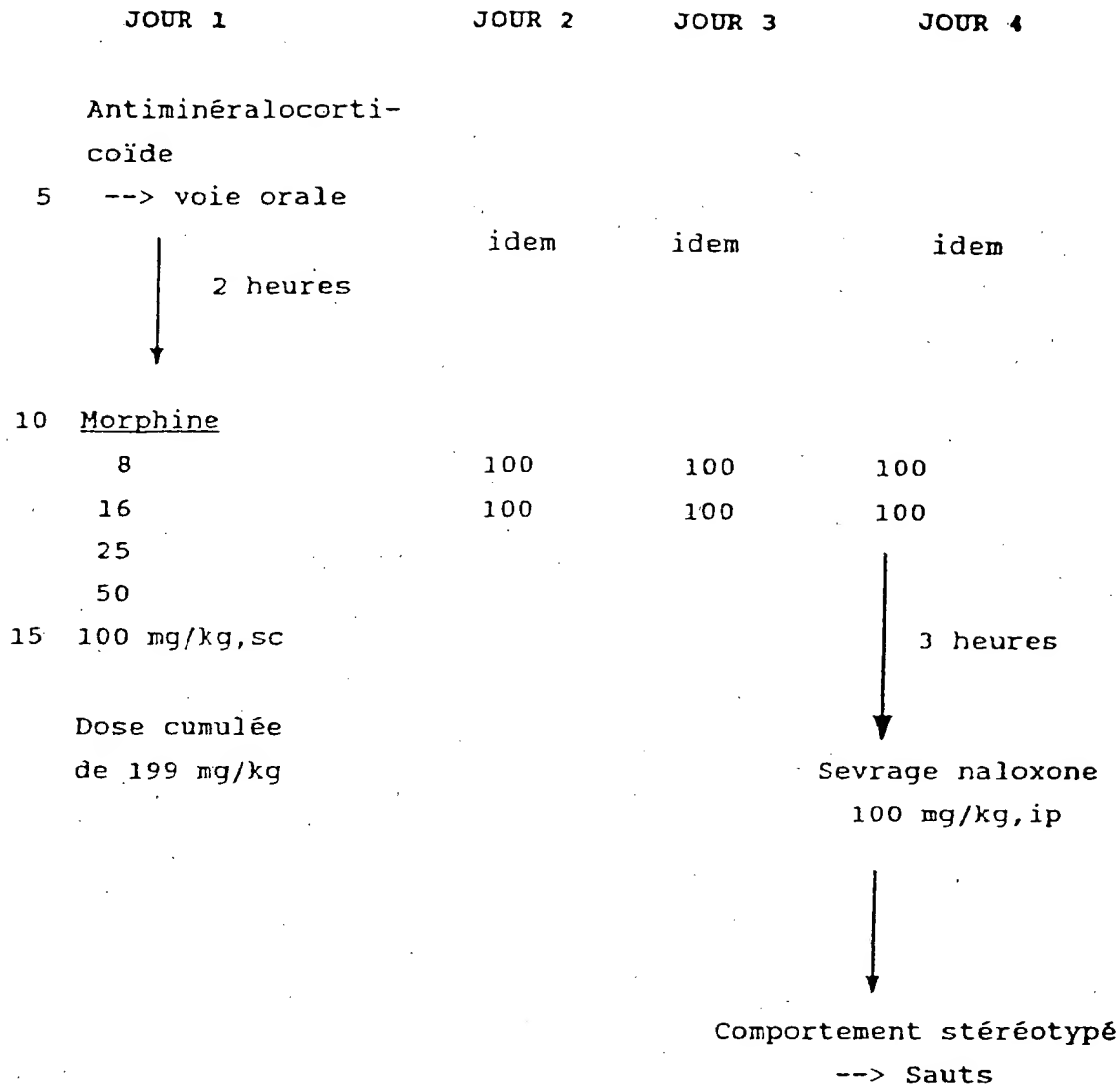
- 10 Le premier jour (J1), les animaux ont reçu 5 injections sous-cutanées avec des doses croissantes de morphine réparties dans la matinée et sur le début de l'après midi, à une heure d'intervalle. Les 3 jours suivants (J2, J3, J4), ces mêmes animaux ont été traités le matin par deux administrations de la dose maximale utilisée au jour 1.

Morphine - Doses (mg/kg, s.c.)				Dose cumulée (mg/kg)
J1	J2	J3	J4	799
8	100	100	100	
16	100	100	100	
25				
50				
100				

20

1.3.2 Traitement répété par les produits étudiés.

25 Les antiminéralocorticoïdes AM1 et AM2 ont été administrés par voie orale sous forme d'un traitement quotidien effectué 2 heures avant l'administration de morphine et ceci
30 durant 4 jours.



1.4 Mode opératoire

20 La technique utilisée s'inspire de celle décrite par Way et al. J. Pharmacol. Exp. Ther. (1969), 167 : 1-8 et Huidobro et Maggiolo Acta Physiol. Pharmacol. Latinoam. (1961), 11 : 201-9. Ainsi, l'administration réitérée d'un morphinique induit un phénomène de dépendance physique qui peut être

25 facilement mis en évidence par la précipitation d'un syndrome de sevrage à l'aide d'un antagoniste opiacé tel que la naloxone. Ce syndrome se manifeste, chez la souris sous la forme d'un comportement stéréotypé caractérisé par l'apparition de sauts répétitifs dont le nombre est en relation avec

30 la durée et l'intensité du traitement par le morphinique.

Le sevrage des animaux a été réalisé le quatrième jour ; trois heures après le dernier traitement, à l'aide de chlorhydrate de naloxone injecté par voie intrapéritonéale à la dose de 100 mg/kg. Immédiatement après cette injection, 5 les animaux ont été placés individuellement dans des cylindres en plexiglas (hauteur = 40 cm, diamètre = 20 cm). Le nombre de sauts consécutifs au sevrage et effectués par chaque animal a été compté durant une période de 10 minutes.

Les résultats qui figurent dans les tableaux représentent 10 les moyennes des valeurs individuelles assorties de l'erreur standard à la moyenne ($m \pm \text{esm}$).

2. Résultats.

2.1 Sevrage précipité par la naloxone chez des souris normales traitées par la morphine.

15

	Doses (mg/kg)	Nombre de sauts/10 minutes ($m \pm \text{esm}$)	protection
Témoins	0	7 ± 5	
Morphine	799 s.c (cumulée sur 4 jours)	76 ± 15	
AM1	4 x 10 p.o	3 ± 2	
Morphine + AM1	799 s.c + 4 x 10 p.o	51 ± 7	- 33
Témoins	0	0	
Morphine	799 s.c (cumulée sur 4 jours)	114 ± 8	
AM1	4 x 20 p.o	11 ± 4	
Morphine + AM1	799 s.c + 4 x 20 p.o	$77 \pm 8^{**}$	- 32

35

n = 10 souris/groupe ; ** p. <0,01 selon le test de Dunnett par rapport au groupe morphine.

		Doses (mg/kg)	Nombre de sauts/10 minutes ($m \pm \text{sem}$)	% protection
	Témoins	0	0	
5	Morphine	799 s.c. (cumulée sur 4 jours)	99 \pm 13	
	AM2	4 x 20 p.o	4 \pm 4	
10	Morphine + AM2	799 s.c + 4 x 20 p.o	51 \pm 8	- 48
	Témoins	0	7 \pm 3	
15	Morphine	799 s.c. (cumulée sur 4 jours)	102 \pm 10	
	AM2	4 x 10 p.o	2 \pm 2	
20	AM2	4 x 50 p.o	3 \pm 2	
	Morphine + AM2	799 s.c + 4 x 10 p.o	76 \pm 16	- 25
25	Morphine + AM2	799 s.c + 4 x 50 p.o	61 \pm 8**	- 40

n = 10 souris/groupe ; ** p. <0,01 selon le test de Dunnett par rapport au 30 groupe morphine.

Discussion - Conclusion

35 Co-administré durant quatre jours avec la morphine, le composé AM2 (4x20 mg/kg, p.o) inhibe de façon significative (-48 %) le syndrome de sevrage précipité par la naloxone chez des souris dépendantes à la morphine.

40 En conclusion, ces résultats confirment la participation des glucocorticoïdes endogènes dans le syndrome de sevrage morphinique, tel qu'il se manifeste chez la souris par un comportement stéréotypé de sauts, puisque ce dernier est

inhibé par des antiminéralocorticoïdes.

L'activité des antiminéralocorticoïdes, à travers les résultats obtenus avec les composés AM1 et AM2 montre qu'un antagoniste des minéralocorticoïdes peut avoir un effet 5 bénéfique en clinique humaine dans la prévention et traitement du syndrome de sevrage narcotique.

B) Evaluation de la dépendance induite par la cocaïne

1 - Méthode.

Le produit anti-minéralocorticoïde AM2 a été testé sur 5 10 rats qui ont été entraînés à l'auto-administration de cocaïne pendant des périodes quotidiennes d'une heure.

Ces rats ont été prétraités 1 heure avant le début des sessions d'auto-administration.

Le produit AM2 dissous dans une solution saline a été 15 administré par voie intra-péritonéale. Les doses s'échelonnent de 10 à 100 mg/kg.

2 - Résultat.

Le pré-traitement avec 10 ou 20 mg/kg de produit AM2 a peu ou aucun effet sur l'auto-administration de cocaïne.

20 Cependant, le pré-traitement avec 50 ou 75 mg/kg de produit AM2 entraîne une diminution significative de l'auto-administration de cocaïne.

3 - Conclusion.

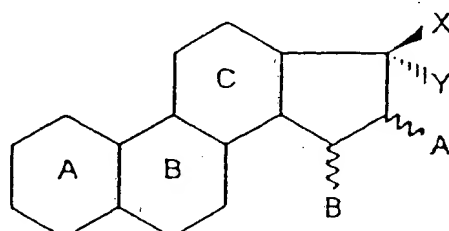
D'une part ces résultats suggèrent que les récepteurs 25 des minéralocorticoïdes sont impliqués dans le comportement de renforcement à la cocaïne.

D'autre part l'activité des anti-minéralocorticoïdes, à travers les résultats obtenus avec le composé AM2 montre qu'un antagoniste des minéralocorticoïdes peut avoir un effet 30 bénéfique en clinique humaine dans le traitement de la dépendance aux narcotiques et notamment à la cocaïne.

REVENDEICATIONS

- 1) Application des composés ayant une activité antiminéralo-
corticoïde pour la préparation de médicaments destinés à la
prévention ou au traitement des manifestations liées à la
5 dépendance ou au syndrome de sevrage spontané ou précipité,
provoqué par les narcotiques ou mélanges de narcotiques.
- 2) Application selon la revendication 1, caractérisée en ce
que le narcotique est un morphinomimétique choisi parmi
l'héroïne, la morphine et la méthadone.
- 10 3) Application selon la revendication 1, caractérisée en ce
que le narcotique est la cocaïne.
- 4) Application selon l'une quelconque des revendications 1 à
3, caractérisée en ce que les composés ayant une activité
antiminéralocorticoïde répondent à la formule générale (I) :

15

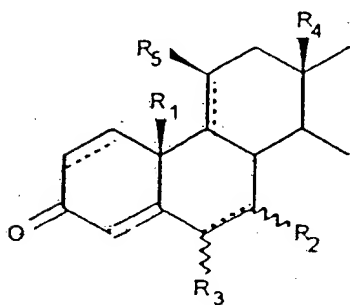


(I)

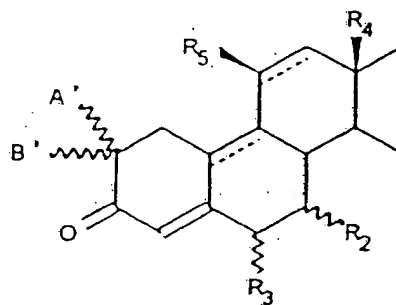
20

dans laquelle les cycles A, B et C ont l'une des structures
suivantes :

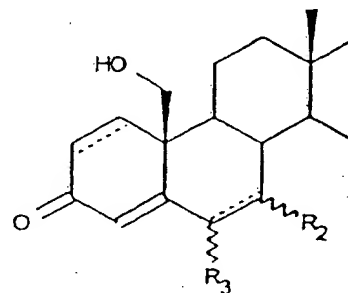
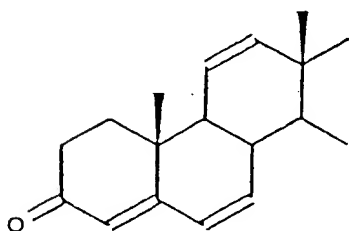
25

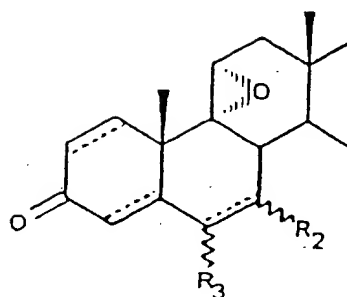
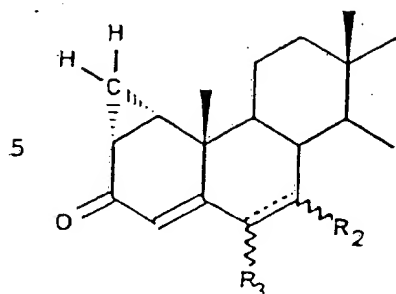


30



35

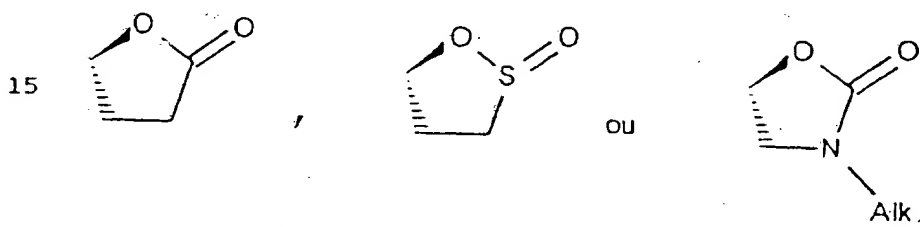




10

et dans laquelle :

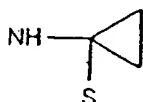
soit X et Y représentent les groupements :



Alk₁ représentant un groupement alkyle renfermant au plus 8
20 atomes de carbone,

soit X représente un radical hydroxyle, acétyloxy, propionyl-
oxy, méthoxy ou éthoxy et Y représente un radical CH₂CH₂CO₂M,
CH₂CH₂SO₂M ou CH₂CH₂CH₂OH, M étant un atome d'hydrogène, un
atome de métal alcalin ou un radical ammonium,

25 soit X représente un radical COCH₂Z, dans lequel Z repré-
sente un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle ou un radi-
cal acyloxy renfermant de 1 à 18 atomes de carbone, et Y
représente un atome d'hydrogène,

soit X représente un radical , S étant un radical

30 alkyle renfermant au plus 8 atomes de carbone, ou un atome
d'hydrogène et Y représente un atome d'hydrogène, A et B sont
des atomes d'hydrogène ou forment ensemble un pont méthyléni-
que en position 15 α ,16 α ou 15 β ,16 β , A' et B' sont des atomes
d'hydrogène, des radicaux alkyle renfermant de 1 à 4 atomes

de carbone, ou forment avec le carbone qui les portent un radical cyclopropyle, R_1 représente un radical méthyle ou un groupement $C \equiv C - W$, dans lequel W représente

soit un atome d'hydrogène,

5 soit un radical alkyle renfermant au plus 8 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical hydroxyle, carboxy libre, estérifié ou salifié, amino, tritylamino, chloro-acétylamino, trifluoroacétylamino, halogène, monoalkylamino, dialkylamino, chaque radical alkyle renfermant au plus 8

10 atomes de carbone,

soit un radical aryle ou aralkyle renfermant au plus 14 atomes de carbone, éventuellement substitué par un radical hydroxyle, carboxy libre estérifié ou salifié, amino, mono-alkylamino, dialkylamino, alkyle, alkoxy ou alkylthio, chaque

15 radical alkyle renfermant au plus 8 atomes de carbone,

soit un atome d'halogène,

soit un radical trialkylsilyle, chaque radical alkyle renfermant au plus 8 atomes de carbone,

R_2 et R_3 sont tels que

20 soit R_2 et R_3 forment ensemble un pont méthylénique en position $6\alpha, 7\alpha$ ou $6\beta, 7\beta$,

soit R_2 et R_3 sont des atomes d'hydrogène,

soit R_3 est un atome d'hydrogène et R_2 représente un groupement $SCOCH_3$, CO_2Alk , Alk étant un radical alkyle renfermant

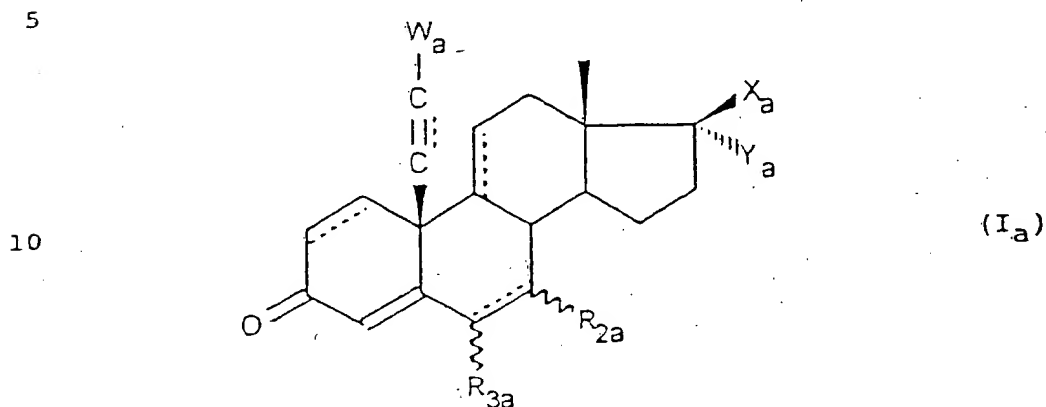
25 au plus 8 atomes de carbone, alkyle, alkényle ou alkynyle renfermant au plus 8 atomes de carbone et éventuellement substitués par un radical hydroxyle, carboxy libre, estérifié ou salifié, halogène, amino, monoalkylamino, dialkylamino, chaque radical alkyle renfermant au plus 8

30 atomes de carbone, R_4 représente un radical alkyle, alkényle ou alkynyle renfermant au plus 8 atomes de carbone, R_5 représente soit un radical allényle, soit un radical hydroxyle, soit un atome d'hydrogène, les traits en pointillés représentent une seconde liaison éventuelle, les traits ondulés

35 indiquent que les substituants sont en position α ou β , ainsi que les sels des produits de formule (I) avec les acides et

les bases pharmaceutiquement acceptables.

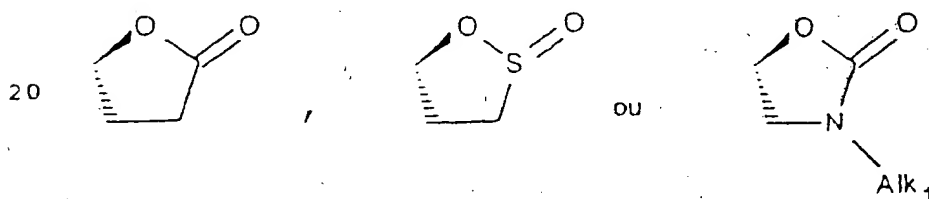
5) Application selon la revendication 4, caractérisée en ce que les composés ayant une activité antiminéralocorticoïde répondent à la formule générale (I_a) :



15

dans laquelle :

soit X_a et Y_a représentent les groupements



Alk₁ étant tel que défini à la revendication 4,

25 soit X_a représente un radical hydroxyle, acétyloxy, propionyloxy, méthoxy ou éthoxy et Y_a représente un radical CH₂CH₂CO₂M, CH₂CH₂SO₂M ou CH₂CH₂CH₂OH, M étant tel que défini à la revendication 4,

R_{2a}, R_{3a} et W_a ont respectivement les mêmes valeurs que R₂, R₃ et W telles que définies à la revendication 4 et les traits pointillés ou ondulés ont la signification indiquée à la revendication 4.

6) Application selon les revendications 4 ou 5, caractérisée en ce que les composés répondant aux formules générales (I) ou (I_a) sont choisis dans la liste suivante :

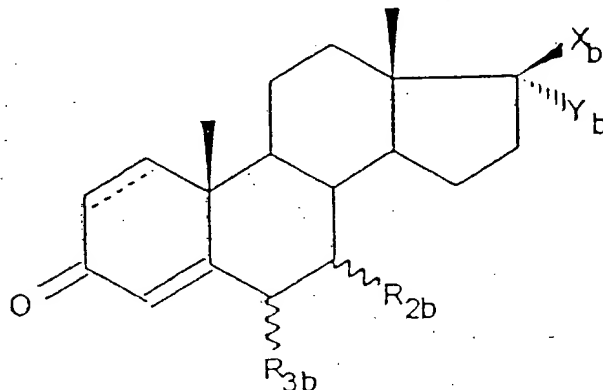
- γ-lactone de l'acide 10β-éthynyle, 17β-hydroxy 3-oxo-19-nor-17α-pregna-4,9(11)-diène-21-carboxylique,
- γ-lactone de l'acide 17β-hydroxy 3-oxo-10β-(1-propynyle)-

FR96/01459

en ce
coïde

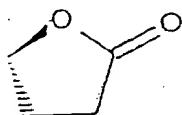
17 α -pregna-4,9(11)-diène-21-carboxylique,
tone de l'acide 17 β -hydroxy-3-oxo-10 β -(1-propynyl)-19-
-pregn-4-ène-21-carboxylique,
ctone de l'acide 10 β -éthynyle 17 β -hydroxy 3-oxo-19-nor-
egn-4-ène-21-carboxylique.

plication selon la revendication 4, caractérisée en ce
es composés ayant une activité antiminéralocorticoïde
dent à la formule générale (I_b) :

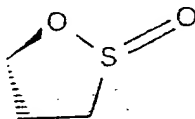
(I_b)

ans laquelle :

soit X_b et Y_b représentent les groupements



ou



soit X_b représente un radical hydroxyle et Y_b représente un
radical CH₂CH₂CO₂M, M étant tel que défini à la revendica-
tion 4,

R_{2b} et R_{3b} sont tels que

ou bien R_{2b} représente un radical alkyle, alkényle ou alky-
nyle éventuellement substitués tels que définis à la revendica-
tion 4 et R_{3b} est un atome d'hydrogène,
ou bien R_{2b} et R_{3b} forment ensemble un pont méthylénique en
position 6 α ,7 α ou en position 6 β ,7 β .

8) Application selon l'une des revendications 4 ou 7, caracté-
risée en ce que les composés répondant aux formules générale-
s (I) ou (I_b) sont choisis dans la liste suivante :

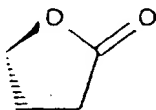
- (17R)-6 β ,7 β -méthylène-2'-oxydospiro-(andro-4-ène-17,5'-
(1',2')-oxathiolane)-3-one

gène,

A'_C et B'_C ont respectivement les mêmes valeurs que A' et B' telles que définies à la revendication 4,

R_{4C} est un radical méthyle ou éthyle, R_{5C} est soit un atome d'hydrogène, soit un radical allényle, étant entendu que lorsque R_{5C} est un radical allényle A'_C et B'_C sont des atomes d'hydrogène, R_{4C} est un radical méthyle, X_C et Y_C for-

ment ensemble un groupement



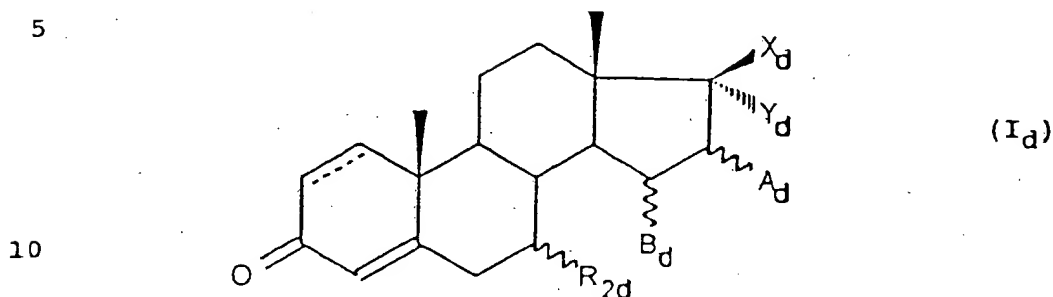
, les traits en poin-

tillés en position 9-10 forment une seconde liaison, et ceux 10 en position 11-12 ne forment pas une seconde liaison.

10) Application selon l'une des revendications 4 ou 9, caractérisée en ce que les composés répondant aux formules générales (I) ou (I_C) sont choisis dans la liste suivante :

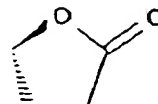
- 2,2-diméthyl 19-nor pregn-4-ène-3,20-dione,
- 15 - 21-acétoxy 2,2-diméthyl 19-nor-pregn-4-ène 3,20-dione,
- 2,2-diméthyl 21-hydroxy 19-nor-pregn-4-ène 3,20-dione,
- 2,2-diméthyl 19-nor-pregna-4,9-diène 3,20-dione,
- 21-acétoxy 2,2-diméthyl 19-nor-pregna-4,9-diène 3,20-dione,
- 2,2-diméthyl 21-hydroxy 19-nor-pregna-4,9-diène 3,20-dione,
- 20 - 2,2-diméthyl 19-nor-pregna-4,9,11-triène 3,20-dione,
- 21-acétoxy 2,2-diméthyl 19-nor-pregna-4,9,11-triène 3,20-dione,
- 2,2-diméthyl 21-hydroxy 19-nor-pregna-4,9,11-triène 3,20-dione,
- 25 - (17R) 2'-oxydospiro-(estra-4,9-diène-17,5'-(1',2')-oxathiolane) 3-one,
- (17R) 2'-oxydospiro-(estra-4,9,11-triène-17,5'-(1',2')-oxathiolane) 3-one,
- (17R) 11β-hydroxy 2'-oxydospiro-(estra-4,9-diène-17,5'-(1',2')-oxathiolane) 3-one,
- 30 - 2,2-diméthyl-13-éthyl-21-hydroxy-18,19-dinor-pregn-4-ène 3,20-dione,
- γ-lactone de l'acide 11β-allényle-17β-hydroxy-3-oxo-19-nor-17α-pregna-4,9-diène-21-carboxylique.

11) Application selon la revendication 4, caractérisé en ce que les composés ayant une activité antiminéralocorticoïde répondent à la formule générale (I_d) :



dans laquelle :

soit X_d et Y_d représentent le groupement



15 soit X_d représente un radical hydroxyle et Y_d représente un radical $CH_2CH_2CO_2M$, M étant tel que défini à la revendication 4,

A_d et B_d ont respectivement les mêmes valeurs que A et B telles que définies à la revendication 4;

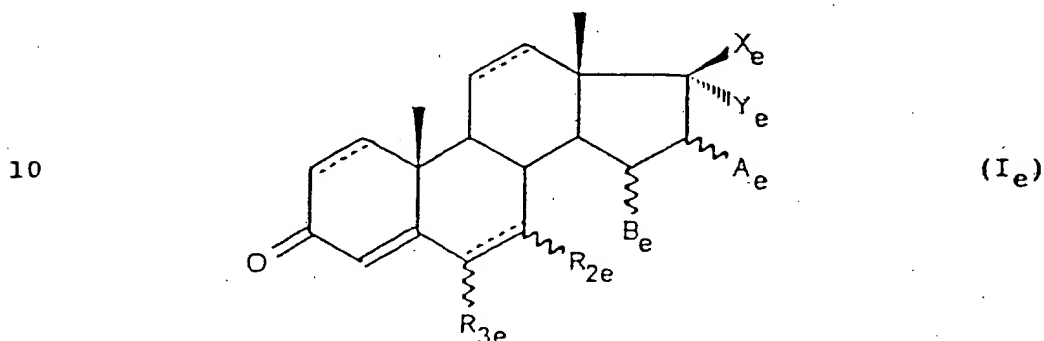
20 R_{2d} représente soit un radical thioacétyle, soit un radical CO_2Alk , Alk étant un radical alkyle renfermant au plus 8 atomes de carbone et le trait pointillé en position 1-2, représentant une éventuelle double liaison.

12) Application selon l'une des revendications 4 ou 11, caractérisée en ce que les composés répondant à la formule générale (I) ou (I_d) sont choisis dans la liste suivante :

- γ -lactone de l'acide 7 α -acétylthio-17 β -hydroxy-15 β ,16 β -méthylène-3-oxo-17 α -pregna-1,4-diène-21-carboxylique,
- γ -lactone de l'acide 17 β -hydroxy-7 α -méthoxycarbonyle-15 β ,16 β -méthylène-3-oxo-17 α -pregn-4-ène-21-carboxylique,
- γ -lactone de l'acide 7 α -acétylthio-17 β -hydroxy-3-oxo-17 α -pregn-4-ène-21-carboxylique,
- γ -lactone de l'acide 17 β -hydroxy-7 α -méthoxycarbonyle-3-oxo-17 α -pregn-4-ène-21-carboxylique,

- sel de potassium de l'acide 17 β -hydroxy-7 α -méthoxycarbonyle-3-oxo-pregn-4-ène-21-carboxylique.

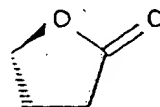
13) Application selon la revendication 4, caractérisée en ce que les composés ayant une activité antiminéralocorticoïde 5 répondent à la formule générale (I_e) :



15

dans laquelle :

soit X_e et Y_e représentent le groupement



soit X_e représente un radical hydroxyle et Y_e représente un radical CH₂CH₂CO₂M, M étant tel que défini précédemment,

20 R_{2e} ou R_{3e} sont tels que :

ou bien R_{2e} et R_{3e} forment ensemble un pont méthylénique en position 6 α ,7 α ou 6 β ,7 β ,

ou bien R_{2e} et R_{3e} sont des atomes d'hydrogène,

A_e et B_e ont respectivement les mêmes valeurs que A et B

25 telles que définies à la revendication 4 et les traits pointillés ou ondulés gardent la même signification qu'à la revendication 4.

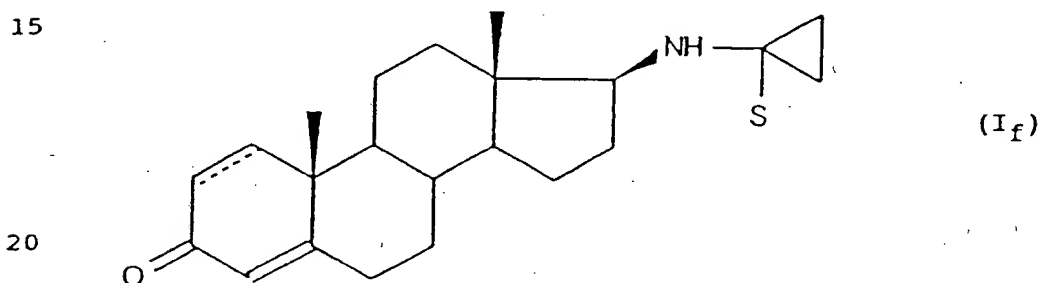
14) Application selon l'une des revendications 4 ou 11, caractérisée en ce que les composés répondant à la formule

30 générale (I) ou (I_e) sont choisis dans la liste suivante :

- γ -lactone de l'acide 17 β -hydroxy-6 β ,7 β ,15 β ,16 β -diméthylène-3-oxo-17 α -pregna-1,4-diène-21-carboxylique,
- γ -lactone de l'acide 17 β -hydroxy-6 β ,7 β ,15 β ,16 β -diméthylène-3-oxo-17 α -pregna-4-ène-21-carboxylique,

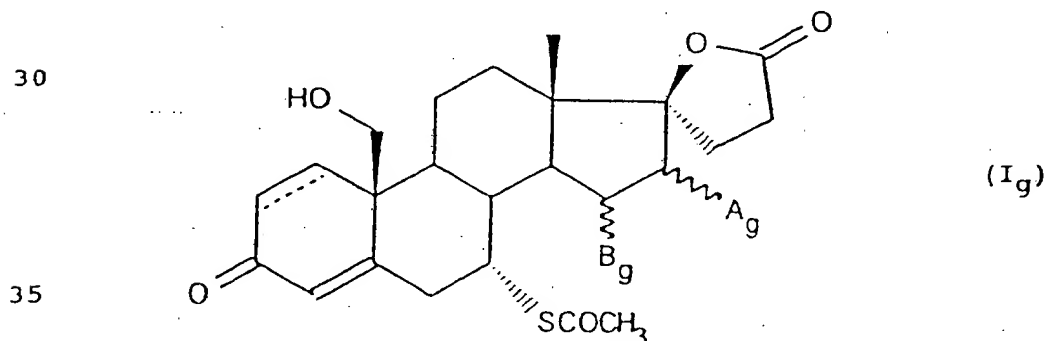
- γ -lactone de l'acide 17β -hydroxy-3-oxo- 17α -pregna-4,6-diène-21-carboxylique,
- sel de potassium de l'acide 17β -hydroxy-3-oxo- 17α -pregna-4,6-diène-21-carboxylique,
- 5 - γ -lactone de l'acide 17β -hydroxy-3-oxo- 17α -pregna-4,6,11-triène-21-carboxylique,
- γ -lactone de l'acide 17β -hydroxy- $6\beta,7\beta$ -méthylène-3-oxo- 17α -pregn-4-ène-21-carboxylique,
- sel de potassium de l'acide 17β -hydroxy- $6\beta,7\beta$ -méthylène-3-oxo- 17α -pregn-4-ène-21-carboxylique.

15) Application selon la revendication 4, caractérisée en ce que les composés ayant une activité antiminéralocorticoïde répondent à la formule générale (I_f) :



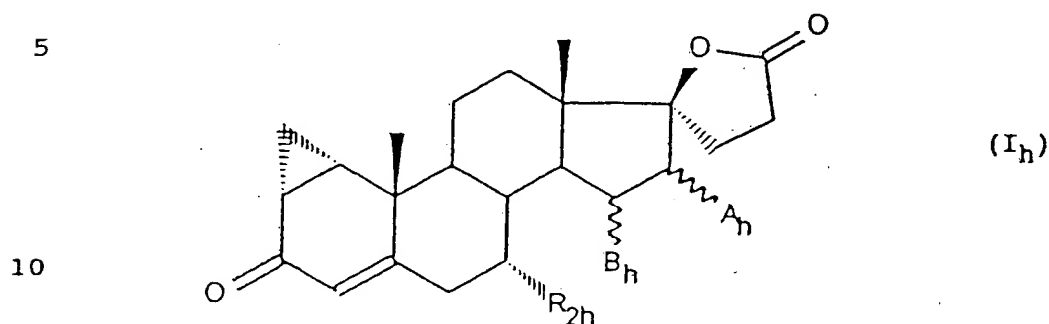
dans laquelle S représente un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, ou un atome d'hydrogène.

- 25 16) Application selon la revendication 4, caractérisée en ce que les composés ayant une activité antiminéralocorticoïde répondent à la formule générale (I_g) :



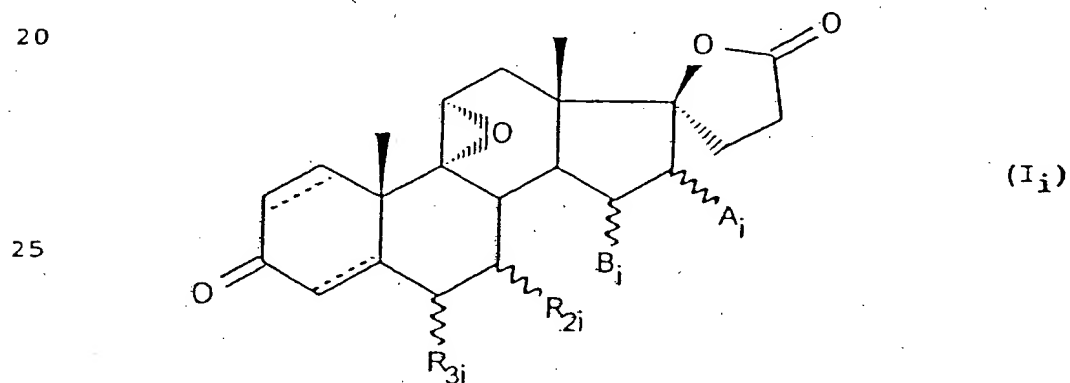
dans laquelle A_g et B_g ont respectivement les mêmes valeurs que A et B telles que définies à la revendication 4.

17) Application selon la revendication 4, caractérisée en ce que les composés ayant une activité antiminéralocorticoïde répondant à la formule générale (I_h) :



dans laquelle A_h, B_h et R_{2h} ont respectivement les mêmes valeurs que A, B et R₂ telles que définies à la revendication 4.

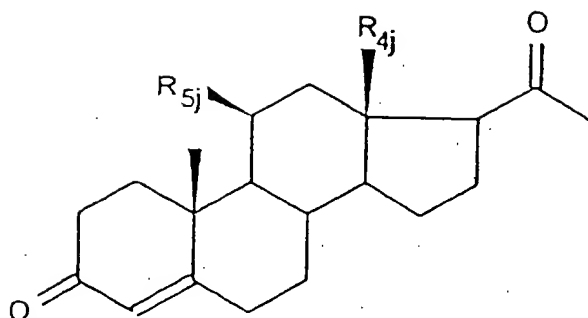
18) Application selon la revendication 4, caractérisée en ce que les composés ayant une activité antiminéralocorticoïde répondent à la formule générale (I_i) :



30 dans laquelle A_i, B_i, R_{2i} et R_{3i} ont respectivement les mêmes valeurs que A, B, R₂ et R₃ telles que définies à la revendication 4.

19) Application selon la revendication 4, caractérisée en ce que les composés ayant une activité antiminéralocorticoïde répondant à la formule générale (I_j) :

5

(I_j)

10

dans laquelle R_{4j} est un groupement alkényle ou alkynyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone et R_{5j} est un radical hydroxyle ou un atome d'hydrogène.

20) Les compositions pharmaceutiques, renfermant à titre de principe actif au moins un médicament tel que défini à la revendication 1, destinées à la prévention ou au traitement des manifestations liées à la dépendance ou au syndrome de sevrage spontané ou précipité, provoqué par les narcotiques ou mélanges de narcotiques.

21) Les compositions pharmaceutiques, selon la revendication 20, renfermant à titre de principe actif au moins un médicament tel que défini à l'une quelconque des revendications 2 ou 3, destinées à la prévention ou au traitement des manifestations liées à la dépendance ou au syndrome de sevrage spontané ou précipité, provoqué par les narcotiques ou mélanges de narcotiques.

22) Les compositions pharmaceutiques, selon la revendication 20, renfermant à titre de principe actif au moins un médicament tel que défini à la revendication 4, destinées à la prévention ou au traitement des manifestations liées à la dépendance ou au syndrome de sevrage spontané ou précipité, provoqué par les narcotiques ou mélanges de narcotiques.

23) Les compositions pharmaceutiques, selon la revendication 20, renfermant à titre de principe actif au moins un médicament tel que défini à l'une quelconque des revendications 5, 7, 9, 11, 13, 15, 16, 17, 18 ou 19, destinées à la prévention ou au traitement des manifestations liées à la dépendance ou au syndrome de sevrage spontané ou précipité, provoqué par

les narcotiques ou mélanges de narcotiques.

24) Les compositions pharmaceutiques, selon la revendication 20, renfermant à titre de principe actif au moins un médicament tel que défini à la revendication 4, destinées à la 5 prévention ou au traitement des manifestations liées à la dépendance ou au syndrome de sevrage spontané ou précipité, provoqué par les narcotiques ou mélanges de narcotiques, choisis dans la liste suivante :

- γ -lactone de l'acide 10 β -éthynyle, 17 β -hydroxy 3-oxo-19-nor-10 17 α -pregna-4,9(11)-diène-21-carboxylique,
- 17 β -hydroxy-3-oxo-7 α -propyl-17 α -pregn-4-ène-21-carboxylate de potassium,
- γ -lactone de l'acide 11 β -allényle-17 β -hydroxy-3-oxo-19-nor-17 α -pregna-4,9(11)-diène-21-carboxylique,
- 15 - γ -lactone de l'acide 17 β -hydroxy-7 α -méthoxycarbonyle-15 β ,16 β -méthylène-3-oxo-17 α -pregn-4-ène-21-carboxylique,
- γ -lactone de l'acide 7 α -acétylthio-17 β -hydroxy-3-oxo-17 α -pregn-4-ène-21-carboxylique,
- γ -lactone de l'acide 17 β -hydroxy-7 α -méthoxycarbonyle-3-oxo-20 17 α -pregn-4-ène-21-carboxylique,
- γ -lactone de l'acide 17 β -hydroxy-3-oxo-17 α -pregna-4,6-diène-21-carboxylique,
- 13 β -(propène-2-yl)-18-nor-pregn-4-ène-3,20-dione.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No.

PCT/FR 96/01459

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K31/58 A61K31/585

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FARMAKOL. TOKSIKOL., vol. 41, no. 5, 1978, pages 541-544, XP000574604 Z.I.ELTSOVA ET AL.: "The action of morphine and amidopyrine against the background of the mineralocorticoid hormone or its antagonist." ---	
A	EUR. J. PHARMACOL., vol. 56, no. 3, 1979, pages 197-205, XP000574608 C.L. WONG ET AL: "the effect of stress and adrenalectomy on morphine analgesia and naloxone potency in mice." ---	

-/-



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 January 1997

Date of mailing of the international search report

29. 01. 97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Klaver, T

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int ional Application No

PCT/FR 96/01459

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	J. PHARMACOL. EXP. THER., vol. 236, no. 1, 1986, pages 157-165, XP000574609 B.S. NEAL ET AL.: "Mianserin attenuates naloxone-precipitated withdrawal signs in rats acutely or chronically dependent upon morphine." ---	
A	FED. PROC., vol. 40, no. 5, 1981, pages 1502-1507, XP002007591 R.J. VALENTINO ET AL.: "Physiological and behavioural approaches to the study of the quasi-morphine withdrawal syndrome." ---	
A	EUR.J. PHARMACOL., vol. 263, no. 1-2, 1994, pages 149-156, XP000575461 E. RONKEN ET AL.: "Glucocorticoid and mineralocorticoid receptors differentially modulate cultured dopaminergic neurons of rat ventral mesencephalon." -----	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Den : Internationale No.
PCT/FR 96/01459

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 6 A61K31/58 A61K31/585		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 6 A61K		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	FARMAKOL. TOKSIKOL., vol. 41, no. 5, 1978, pages 541-544, XP000574604 Z.I. ELTSOVA ET AL.: "The action of morphine and amidopyrine against the background of the mineralocorticoid hormone or its antagonist." ---	
A	EUR. J. PHARMACOL., vol. 56, no. 3, 1979, pages 197-205, XP000574608 C.L. WONG ET AL: "the effect of stress and adrenalectomy on morphine analgesia and naloxone potency in mice." --- <div style="text-align: center;">-/--</div>	
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <input type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe </div>		
* Catégories spéciales de documents cités: <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>"X" document particulièrement pertinent l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément</p> <p>"Y" document particulièrement pertinent l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier</p> <p>"&" document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée <div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">7 Janvier 1997</div>		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale <div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">29.01.97</div>
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patendaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+ 31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé <div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">Klaver, T</div>

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De le Internationale No

PCT/FR 96/01459

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>J. PHARMACOL. EXP. THER., vol. 236, no. 1, 1986, pages 157-165, XP000574609 B.S. NEAL ET AL.: "Mianserin attenuates naloxone-precipitated withdrawal signs in rats acutely or chronically dependent upon morphine."</p>	
A	<p>FED. PROC., vol. 40, no. 5, 1981, pages 1502-1507, XP002007591 R.J. VALENTINO ET AL.: "Physiological and behavioural approaches to the study of the quasi-morphine withdrawal syndrome."</p>	
A	<p>EUR.J. PHARMACOL., vol. 263, no. 1-2, 1994, pages 149-156, XP000575461 E. RONKEN ET AL.: "Glucocorticoid and mineralocorticoid receptors differentially modulate cultured dopaminergic neurons of rat ventral mesencephalon."</p>	